

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-264022

(43) 公開日 平成4年(1992)9月18日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/48	B	7329-4C		
	S	7329-4C		
47/12	Z	7329-4C		
47/36	D	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平3-47729

(22) 出願日 平成3年(1991)2月19日

(71) 出願人 000215958

帝國製薬株式会社

香川県大川郡大内町三本松567番地

(72) 発明者 山田 晶哉

香川県高松市六条町1360-11

(72) 発明者 和唐 孝彦

香川県大川郡白鳥町松原1234

(72) 発明者 内田 直樹

香川県大川郡大内町三本松1278-1

(72) 発明者 角陸 美鈴

香川県大川郡大内町三本松476

(74) 代理人 弁理士 植木 久一

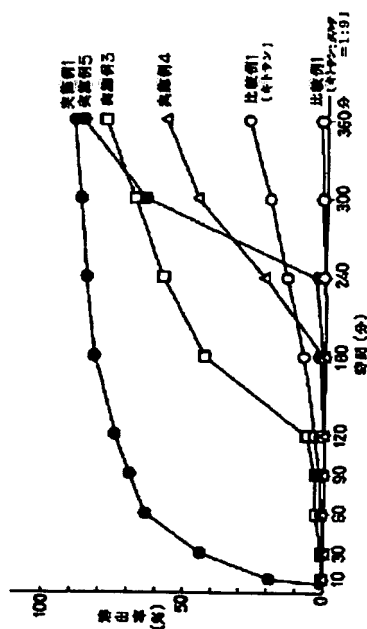
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 下部消化管放出型経口製剤

(57) 【要約】

【目的】 キトサンを有効に利用し、最適な形態の下部消化管放出型経口製剤を提供する。

【構成】 キトサンを主体とする基剤からなる硬カプセルに、溶液状態でキトサンを溶解する固体有機酸および主薬を含有する固型製剤を充填すると共に、前記カプセルの表面に腸溶性被膜を形成したものであり、カプセル剤のキトサンの多孔性に由来する透水性によって、pHに影響されることなく、希望する放出時間を設定することのできる下部消化管放出型経口製剤が実現できた。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 主薬を下部消化管で放出させる為の下部消化管放出型経口製剤であって、キトサンを主体とする基剤からなる硬カプセルに、溶液状態でキトサンを溶解する固体有機酸、および前記主薬を含有する固型製剤を充填すると共に、前記硬カプセルの表面に腸溶性被膜を形成したものであることを特徴とする下部消化管放出型経口製剤。

【請求項2】 キトサンを主体とする基剤は、滑沢剤を含有したものである請求項1に記載の下部消化管放出型経口製剤。

【請求項3】 滑沢剤が、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウムおよびステアリン酸カルシウムよりなる群から選択される1種以上である請求項2に記載の下部消化管放出型経口製剤。

【請求項4】 固体有機酸が、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、こはく酸、アジピン酸および安息香酸よりなる群から選択される1種以上である請求項1～3のいずれかに記載の下部消化管放出型経口製剤。

【請求項5】 腸溶性被膜が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマーおよびシェラックよりなる群から選択される1種以上の高分子化合物を主体とするものである請求項1～4のいずれかに記載の下部消化管放出型経口製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、薬理作用を有する主薬を、経口投与された後下部消化管で放出させる為の下部消化管放出型経口製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 キチンは、かに、エビ、オキアミ等の甲殻類や昆虫類の外骨格の構成成分として含まれ、自然界に広く存在する天然の塩基性多糖である。N-アセモル-Dグルコサミンが直鎖に結合したキチン、およびキチンの脱アセチル化によって得られるキトサンは、長い間未利用生物資源として放置されてきた。ところが近年毒性のないことやその物理化学的特性に注目され、キチンやキトサンを有効利用する研究が活発に進められており、凝集剤、イオン交換体、酵素固定化剤、頭髪化粧品原料、医用材料、食品添加物、土壌改良剤等の幅広い分野での利用が期待されている。特にキトサンは希塩酸や有機酸水溶液等にも容易に溶解すること、および分子鎖を構成するグルコサミン残基が遊離の一級アミン基(-NH<sub>2</sub>)を有する高分子電解質である等の利点を有することから有望視されている。

【0003】 一方医薬品の分野においては、経口投与された後薬剤の胃や小腸上部での放出を抑制し、小腸下部若しくは大腸等の下部消化管に薬剤を到達させる製剤技

術が検討されている。

【0004】 インスリンやカルシトニンなどの生理活性ポリペプチドホルモンは、胃酸やペプシンおよびトリプシン等の腸内プロテアーゼにより容易に分解される水溶性の高分子化合物であるので、上記プロテアーゼによる分解を受けることなく下部消化管で吸収させる為にも下部消化管放出型経口製剤の開発には意義がある。また潰瘍性大腸炎やクローン病等の下部消化管疾患に有効な薬剤を、副作用を発生させることなく疾患部分に直接的に投与するという観点からも意義がある。

【0005】 尚上記各種薬剤は、注射投与の形態の製剤を開発されているが、操作が煩雑であるという実用上の不便があるばかりか患者への負担が多いという欠点がある。こうしたことから、できるだけ経口投与の形態であることが望まれている。

【0006】 従来の下部消化管放出型経口製剤は、高pH領域で溶解する高分子化合物によって製剤表面をフィルムコーティングし、その厚みによって吸収部位を調節するのが一般的である。しかしながら消化管内のpH値は個体差があり、上記の様なpH依存型の製剤では、製剤の崩壊する部位が個体によってばらつきを生じ易いという問題がある。例えば小腸上部で製剤が崩壊して薬剤が放出されると、薬剤によっては(前述したポリペプチド等)分解され、その薬効が達成されない。また大腸におけるpH値が腸内細菌による代謝等に原因して低下している場合には、製剤に施されたコーティング膜が溶解せず、製剤からの薬剤放出が行われず、薬理作用を示さないでそのまま排泄させるということもある。下部消化管放出型経口製剤の表面コーティング剤として、大腸内の細菌によって分解される高分子膜を使用し、大腸内で製剤の崩壊を行なわせる技術も提案されているが、この様な製剤によっても大腸内細菌の個人差によって崩壊時間にばらつきを生じたり、高分子膜の分解に時間がかかるという問題があった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 本発明はこうした状況のもとになされたものであって、その目的は、キトサンを有効に利用し、最適な形態の下部消化管放出型経口製剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成した本発明とは、主薬を下部消化管で放出させる為の下部消化管放出型経口製剤であって、キトサンを主体とする基剤からなる硬カプセルに、溶液状態でキトサンを溶解する固体有機酸、および前記主薬を含有する固型製剤を充填すると共に、前記硬カプセルの表面に腸溶性被膜を形成した点に要旨を有するものである。上記構成において、硬カプセルの厚みやキトサンの物理化学的性質によって、カプセルに対する水分の浸透性を調節し、薬剤(主薬)の放出部位をpHに依存することなく調節すること

3

ができるのであるが、カプセル基剤に滑沢剤を含有させることも有効であり、微基剤中のキトサンと滑沢剤の比率を調節することによっても放出部位の制御が可能である。

【0009】

【作用】本発明者らは、毒性のないキトサンを下部消化管放出型経口製剤の素材として有効に利用するという観点に立脚し、最適な形態の製剤について様々な角度から検討した。その結果、キトサンを主体とする基剤からなる硬カプセルに、溶液状態でキトサンを溶解する固体有機酸、および主薬を含有する固型製剤を充填し、且つ前記硬カプセルの表面に腸溶性被膜を形成する様な構成を採用すれば上記目的が見事に達成されることを見出し、本発明を完成した。

【0010】本発明に係る製剤の主薬放出機構は、次の通りである。経口投与された本発明の製剤は、まず最外層の腸溶性被膜によって胃内で崩壊されるのが防止されつつ胃から小腸上部に至る。小腸上部において腸溶性被膜が溶解した後、キトサンを主体とする硬カプセルに水分が徐々に浸透していき、浸透した水分によってカプセル内の固体の有機酸が溶解して水溶液となる。有機酸の水溶液は、硬カプセルの組成物であるキトサンを溶解して硬カプセルを徐々に崩壊させ、カプセル内部の主薬が放出する。この様にしてpHに依存することなく、硬カプセルへの水分の浸透を利用した構成を採用することによって、従来技術で述べた様な不都合は生じない。

【0011】本発明の製剤においては、硬カプセル表面の腸溶性被膜が溶解除去された後にカプセル内に水分が浸透する時間は、消化管内のpH値に依存せずキトサンの物理化学的性質（脱アセチル度や分子量等）やカプセル厚によって調節することができる。また上述した如く、カプセルの基剤に滑沢剤を含有させることも有効であり、キトサンと滑沢剤の配合比率によっても水分のカプセルに対する浸透性を調節することができる。これらのことは、キトサンの物理化学的性質、カプセル厚および滑沢剤の添加量等によって、主薬が放出される下部消化管部位を適宜制御できることを示すものである。

【0012】本発明で使用されるキトサンは、希酸溶液に溶解する、キチンを脱アセチル化したものであり、脱アセチル化度が60%以上であれば由来生物、精製法および脱アセチル化法等に何ら限定されない。また硬カプセルを製造する際にキトサンを溶解する溶媒としては、酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸等の溶液が挙げられる。

【0013】硬カプセルには必要により、滑沢剤が添加されるが、この様な滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム（モノ、ジ、トリのいずれをも含む）、ステアリン酸カルシウム等が挙げられ、これらの1種以上を用いることができる。また滑沢剤を含有させる場合、滑沢剤の比率があま

4

り多くなり過ぎると、硬カプセルが固くなって、亀裂等の発生が起こり好ましくないので、キトサンと滑沢剤の配合割合の上限を5：95程度までとすべきである。

【0014】硬カプセルの表面には、腸溶性被膜が形成される。即ち硬カプセルの表面に上記被膜を形成することによって、硬カプセルの胃内での溶解を防止しつつ胃を通過させるものである。この様な被膜の素材となる腸溶性化合物としては、例えばメタクリル酸コポリマー（オイドラギットL、オイドラギットS、いずれも商品名）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、シェラック等の腸溶性高分子化合物が挙げられる。上記被膜には、必要によって可塑剤や、前述した様な滑沢剤を含有させることもできる。上記可塑剤としては、ヒマシ油、ポリエチレングリコール、クエン酸ナトリウム、トリアセチン、脂肪酸グリセリンエステル等が挙げられる。尚本発明の製剤は、上述した如く硬カプセルの基剤部分の厚み、キトサンの物理化学的性質、滑沢剤添加量等比率等によって、放出部位を制御することを趣旨とするものであるので、pH値によって溶解速度が左右されやすい上記腸溶性被膜は、できるだけ胃内を通過するのに必要最小限量にとどめるべきである。

【0015】本発明で用いる固体有機酸は、常温で固体状のものであり、溶液状態でキトサンを溶解するものであり、この様な有機酸としてはクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、こはく酸、アジピン酸、安息香酸等が挙げられ、これらを1種以上用いればよい。また固体有機酸の配合量は、硬カプセル内に充填される固型製剤全量に対して5～90%程度が適当であるが、硬カプセル中に含まれるキトサンに対して10%以上とするのが好ましい。

【0016】本発明で用いる主薬としては特に限定されるものではなく、下記の様に様々なものがある。この様な主薬としては、クローン病、潰瘍性大腸炎、結腸癌等の下部消化管疾患に有効とされる薬剤、例えばサラゾスルファピリジン、酢酸コルチゾン、トリアムシノロン、テガフル、フルオロウラシル等が挙げられる。またインシュリン、カルミトニン、アンギオテンシン、パソプレシン、デスマプレシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、ソマトスタチン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、シクロスポリン等の様に、上部消化管で分解され易く、下部消化管で吸収されて生理活性を示す各種ポリペプチド、およびこれらの誘導体も本発明の主薬として有効に用いることができる。

【0017】カプセルに充填される主薬の製剤形態としては、顆粒剤、細粒剤、散剤若しくは錠剤等様々なものが挙げられるが、いずれにしても前述した固体の有機酸を含有する固型状のものである。尚主薬を各種製剤に調

6

【表 2】

上記細粒剤（固型製剤）200～300mgを前記硬カプセルに充填した後、カプセル接合部にキトサン溶液を塗布して乾燥し、カプセル製剤を得た。

実施例 1 に示した硬カプセルと、表 3 に示す組成の固型製剤を用い、実施例 1 と同様にしてカプセル製剤を得た。

【表3】

30 【0024】 实施例3

キトサン、酢酸および箱毀水を用いてキトサン溶液を作製した後、該溶液にタルクを投入して均一に分散し、キトサン-タルク錯合物を得、この錯合物から実施例1と同様にして表4に示す組成の硬カプセルを作製した。

【表4】

上記硬カプセルに、主薬である酢酸コルチゾンが1カプセル中10mgとなる様にした以外は表2と同様に調製した細粒剤を充填し、カプセル接合部にキトサン-タルク複合物を塗布して乾燥し、カプセル裂剤を得た。

60 実施例 3 と同様にして、表 5 の組成の硬カプセルを得、

【0019】

### 【实施例】 实施例 1

表1に示す組成となる際にキトサン溶液を作製し、これから直径6mm(カプセル本体)および6.2mm(キャップ)のカプセル型を用いて厚み150 $\mu$ mの硬カプセルを得た。

**[0020]**

【表 1】

次に、表2に示す固型製剤組成のうち、乳糖、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルセルロースおよび主薬としてのトリアムシノロンを用いて細粒剤を作製し、この細粒剤10.6g に対しクエン酸粉末1.0g を加えて均一に混合し、固型製剤としての細粒剤を得た。

7

この硬カプセルに、主薬であるフルオロウラシルが1カプセル中20mgとなる様にした以外は実施例3と同様にして、カプセル製剤を得た。

【0027】

【表5】

カプセル組成	配合割合 (g)
キトサン	9
タルク	21
酢酸	4.5
精製水	65.5

【0028】実施例5

実施例3と同様にして、表6の組成の硬カプセルを得、この硬カプセルに、主薬であるインスリンが1カプセル中10単位となる様にした以外は実施例3と同様にしてカプセル製剤を得た。

【0029】

【表6】

カプセル組成	配合割合 (g)
キトサン	2
タルク	18
酢酸	1
精製水	19

【0030】実施例6

表7に示す組成のキトサン-ステアリン酸マグネシウム 30 複合物を得、この複合物から実施例1と同様にして硬カプセルを得た。

【0031】

【表7】

カプセル組成	配合割合 (g)
キトサン	10
ステアリン酸マグネシウム	10
酢酸	5
精製水	75

上記硬カプセルに、主薬であるカルシトニンが1カプセル中20IUとなる様にした以外は表2と同様に調製した細粒剤を充填し、カプセル接合部にキトサン-ステアリン酸マグネシウム複合物を塗布して乾燥し、本発明の下部消化管放出型経口製剤を得た。

【0032】実施例7

表1に示した組成のキトサン溶液を用い、厚みを300 50 μm とする以外は実施例1と同様にして硬カプセルを作

8

製し、この硬カプセルに、表2に示した固型製剤を実施例1と同様にして充填して本発明の下部消化管放出型経口製剤を得た。

【0033】実施例8

表6に示した組成のキトサン-タルクの複合物を用い、厚みを300 μm とする以外は実施例1と同様にして硬カプセルを作製し、以下実施例3と同様にしてカプセル製剤を得た。

【0034】実施例9

10 実施例1, 5, 7および8で得たカプセル製剤を用い、表8の組成のコーンティング液を用いてハイコーターでフィルムコーティングを施し、膜厚50 μm の腸溶性被膜を形成し、本発明の下部消化管放出型経口製剤を得た。

【0035】

【表8】

腸溶性被膜組成	配合割合 (g)
メタクリル酸コポリマー-L	50
ヒマシ油	10
エタノール	340

【0036】比較例1

表1および表6に夫々示した組成の硬カプセルを作製し、各カプセルに表9に示す組成の細粒剤を充填してカプセル製剤を得た。

【0037】

【表9】

固型製剤組成	配合割合 (g)
乳糖	60
コーンスターチ	40
ヒドロキシプロピルセルロース	2
食用色素赤色 106号	1

【0038】比較例2

40 比較例1で得たカプセル製剤に、実施例9と同様にして腸溶性被膜（膜厚50 μm）を形成して下部消化管放出型経口製剤を得た。

【0039】実施例10

実施例9および比較例2で得たカプセル製剤において、主薬の代りに食用色素赤色106号を用い、第11改正日本薬局方に従って崩壊試験を行なった。試験はまず崩壊試験第1液で2時間行い、引き続いて第2液を用い最長4時間行なった。第1液での結果を表10に示す。第2液での結果を表11に示す。

【0040】

【表10】

	実施例 9		比較例 2	
カプセル組成	キトサン	キトサン：タルク=1:9	キトサン	キトサン：タルク=1:9
膜 厚	150 $\mu\text{m}$	150 $\mu\text{m}$	150 $\mu\text{m}$	150 $\mu\text{m}$
内容固形製剤中 有機酸の有無	有 (クエン酸)	有 (クエン酸)	無	無
内容色素の溶出 開始時間 (平均)	溶出せず	溶出せず	溶出せず	溶出せず
内容物の全放出 終了時間 (平均)	放出せず	放出せず	放出せず	放出せず
備 考	腸溶性コーティングにより、内容物は完全に保護され、試験前後で製剤に変化はおこらなかった。			

【0041】

【表11】

	実施例 9		比較例 2	
腸溶性コーティング 溶解除去終了時間 (平均)	5 ~15分 (8.9分)	6 ~17分 (9.6分)	4~11分 (8.3分)	5~13分 (7.5分)
内容色素の溶出開始 時間 (平均)	13 ~20分 (17.8分)	40 ~65分 (57.2分)	17~28分 (25.1分)	56 ~88分 (69.6分)
内容物の全放出終了 時間 (平均)	88 ~51分 (46.0分)	94 ~148分 (121.5分)	4時間以上	4時間以上
備 考	カプセルの一部に開口部が生じ、内容物は1時間以内に全量溶出または落下した。	カプセルが開口あるいは崩壊し、内容物は全て溶解あるいは落下した。	色素の溶出はおこるが4時間経過時においてもカプセルの破壊は全く認められなかった。	同 左

## 【0042】実施例11

実施例1, 3, 4および5, 比較例1で得たカプセル剤において薬効成分の代りに食用色素赤色106号を用い、第11改正日本薬局方溶出試験法第1法(回転バスケット法)に従って溶出試験を行った。尚試験液は崩壊試験第2液を用い、カプセルより溶出した色素量を波長565nmにおける吸光度で測定し、カプセル内に充填した色素量に対する溶出割合を求めた。結果を図1に示す。

## 【0043】実施例12

実施例7および8で得たカプセル剤において、薬効成分の代りに食用色素赤色106号を用い実施例2と同様にして溶出試験を行った。結果を図2に示す。

## 【0044】

【発明の効果】本発明の下部消化管放出型製剤は、キトサンを主体とするカプセルの膜厚、あるいはキトサンの多孔性に由来する水透過性の制御すなわちカプセル内へ

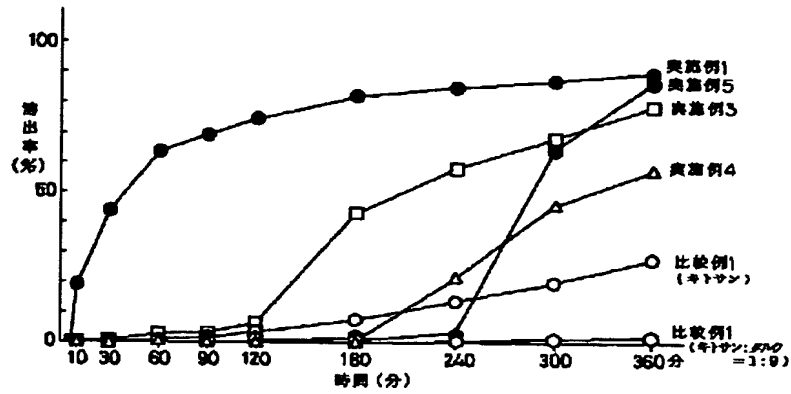
の水分の侵入時間を調節し、カプセル内に水分が侵入した時点でカプセルを急激に破壊し、内容物を短時間で放出させることを狙いとした製剤であり特に下部消化管すなわち、小腸下部ないしは結腸への薬剤の投与に有効である。薬剤投与部位への到達方式は従来行なわれているpH依存型ではなく、硬カプセル中のキトサンが水分と接触を開始してから時間であり、本発明は時間制御型の放出型経口製剤と位置づけられる。本発明の製剤を用いれば、下部消化管吸収において局所的に高濃度を要する薬剤の投与が可能となる他、下部消化管疾患において局所作用を有する薬物の疾患部位への投与が効果的に行なえる等の効果を有する。

【図面の簡単な説明】

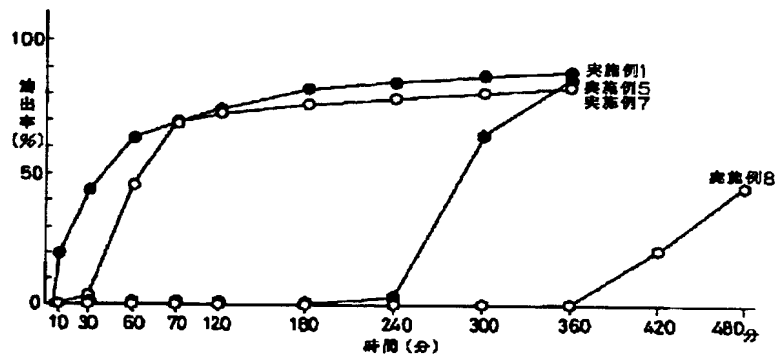
【図1】実施例11における溶出試験結果を示すグラフである。

【図2】実施例12における溶出試験結果を示すグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 高間 重幸  
香川県大川郡引田町引田128-10

(72)発明者 稲本 千子  
香川県高松市上之町2-15-34

**(54) LYOPHILIZED STABLE MEDICINAL PREPARATION**

(11) 4-264020 (A) (43) 18.9.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-109919 (22) 18.2.1991  
 (71) YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO LTD  
 (72) KANEHITO KAMIKAMA(2)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup>. A61K9/14, A61K31/557, A61K37/02, A61K47/40

**PURPOSE:** To provide the subject preparation of a medicine inferior in shelf-life even by freeze drying, especially glutathione and/or a prostaglandin E, excellent in safety and solubility in water.

**CONSTITUTION:** An aqueous solution (Not only aqueous solution or aqueous suspension but also a solution or suspension made with water and hydrophilic organic solvent can be used) of a mixture between a medicine inferior in shelf-life even by freeze drying, preferably a medicine selected from glutathione and prostaglandin E and a branched cyclodextrin, preferably glucosylcyclodextrin or maltosylcyclodextrin, is freeze-dried to obtain the objective lyophilized preparation of the above-mentioned medicine, excellent in shelf-stability, safety and solubility in water. In addition, the mixture ratio between the above-mentioned chemicals and the branched cyclodextrin is especially preferably about equimolar and, as necessary, the ratio can be changed. The branched cyclodextrin is preferably used in a form of a high-concentration aqueous solution of 50-100wt.%.

**(54) SUSTAINED-RELEASE TABLET**

(11) 4-264021 (A) (43) 18.9.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-47728 (22) 19.2.1991  
 (71) TEIKOKU SEIYAKU CO LTD (72) AKIYA YAMADA(5)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup>. A61K9/36, A61K9/28

**PURPOSE:** To obtain the subject tablet having a suitable shape by effectively utilizing chitosan.

**CONSTITUTION:** A formulation prepared by forming a coating film mainly composed of chitosan on the surface of a tablet containing the main drug. It is also effective to admix a lubricant with the above-mentioned coating film and the dissolution velocity of the main drug can be controlled by suitably adjusting the mixture ratio between chitosan and the lubricant.

**(54) ORAL PREPARATION RELEASING ACTIVE COMPONENT IN LOWER DIGESTIVE TRACT**

(11) 4-264022 (A) (43) 18.9.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-47729 (22) 19.2.1991  
 (71) TEIKOKU SEIYAKU CO LTD (72) AKIYA YAMADA(5)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup>. A61K9/48, A61K47/12, A61K47/36

**PURPOSE:** To obtain an oral preparation releasing the active component in the lower digestive tract and having the most suitable form by effectively utilizing chitosan.

**CONSTITUTION:** A solid preparation containing an active component and a solid organic acid capable of dissolving chitosan in the state of solution is filled in a hard capsule composed of a base mainly made of chitosan and the surface of the filled capsule is coated with an enteric coating film. The timing to release the active component of the obtained oral preparation can be arbitrarily selected without being influenced by pH by the water-permeability originated from the porosity of chitosan used as a material for the capsule.